

Le malattie genetiche

Mutazioni e malattie genetiche

Le malattie genetiche sono la conseguenza di alterazioni del patrimonio genetico dell'individuo, rappresentato dal DNA dei cromosomi.

Tali alterazioni possono interessare singoli **geni** (**mutazioni geniche** "puntiformi": è alterata la sequenza dei nucleotidi del DNA e quindi l'informazione genetica di un singolo gene), oppure la **struttura di un singolo cromosoma** (**mutazioni cromosomiche**: delezione, duplicazione, traslocazione, inversione), o anche il **numero complessivo di cromosomi** (**mutazioni genomiche**: più spesso la presenza di un cromosoma in più, **trisomia**, o uno in meno, **monosomia**). Complessivamente ne sono colpiti circa il 3% dei neonati. La gravità delle malattie genetiche è spesso notevole, perché possono determinare gravi danni neurologici (motori, sensoriali, mentali), con invalidità permanente e una mortalità pari al 50% in età pediatrica.

Mutazioni genomiche

Una **variazione del numero dei cromosomi** comporta una profonda alterazione dell'informazione genetica, che impedisce spesso lo sviluppo embrionale, causando aborto spontaneo. Quando l'anomalia è compatibile con la vita, si manifestano comunque quadri patologici (sindromi) su base malformativa, tipici delle diverse anomalie. Molte di queste si accompagnano ad un deficit mentale più o meno grave.

Le più frequenti mutazioni genomiche sono le **trisomie** (3 cromosomi invece di 2), con un cariotipo di 47 cromosomi, e le **monosomie** (presenza di un solo cromosoma invece di 2), con un numero complessivo di 45 cromosomi.

Il normale corredo cromosomico è detto **diploide**, per la presenza di 23 coppie di cromosomi; i gameti sono invece aploidi, perché contengono solo uno dei due cromosomi di ogni coppia. La condizione di **poliploidia** si presenta quando ogni cromosoma, invece di essere presente in due copie (diploidia), si presenta in 3 (triploidia) o più copie; spesso questa condizione è presente in aborti spontanei. In presenza di un numero alterato di cromosomi (non multiplo di 23) si parla di **corredo aneuploide**. Quando l'anomalia interessa solo una parte delle cellule si parla di **mosaicismo**; in questi casi le forme cliniche sono meno gravi.

Trisomie

Le trisomie possono riguardare sia gli autosomi che i cromosomi sessuali. La più frequente è la **trisomia 21**, che determina la **sindrome di Down**. Altre trisomie che riguardano gli autosomi sono la **trisomia 13** (sindrome di Patau, più rara, circa 1 caso su 10.000) e la **trisomia 18** (sindrome di Edwards), entrambe pressoché incompatibili con la vita perché causano malformazioni gravissime. La presenza di un cromosoma sessuale X in più in un soggetto di sesso maschile (47, XXY) determina la sindrome di Klinefelter, la più frequente delle trisomie degli eterosomi. Altre trisomie dei cromosomi sessuali sono la trisomia 47, XXX, e la trisomia 47, XYY.

Trisomia 21: sindrome di Down

La sindrome di Down è causata dalla presenza di un **cromosoma 21** in più, per cui viene anche definita trisomia 21. Il corredo cromosomico del soggetto Down è formato da 47 cromosomi, con 3 cromosomi 21 invece di 2. In alcuni casi il cromosoma 21 di troppo è attaccato a un altro cromosoma, in genere il cromosoma 14 (meno frequentemente il 13, 15 e 22), e si parla di **trisomia 21 in traslocazione**. In questi casi uno dei genitori può essere portatore della stessa traslocazione, ma ha un corredo cromosomico quantitativamente normale. Nella meiosi i suoi gameti possono contenere il cromosoma 21 più il cromosoma 21 traslocato, e nella fecondazione si verrà così a determinare la trisomia. Un'altra parte dei soggetti Down presenta cellule con 47 cromosomi e cellule con 46 (**trisomia in mosaicismo**). Questi soggetti spesso hanno un minor ritardo, pur avendo la tipica facies del Down.

La sindrome di Down colpisce più frequentemente figli di donne di età avanzata (la frequenza nella popolazione è di 1 su 800 nati, ma questa frequenza aumenta con l'aumentare dell'età della madre, fino a 1 su 80 nati oltre i 40 anni della madre) ed è causata dalla mancata disgiunzione della coppia di cromosomi 21 durante la meiosi, nella formazione delle cellule uovo.

Alcune definizioni

Delezione: perdita più o meno estesa di un frammento di cromosoma.

Duplicazione: presenza di due copie di uno stesso frammento nello stesso cromosoma.

Traslocazione: trasferimento di porzioni di DNA tra due o più cromosomi diversi.

Inversione: riposizionamento di un frammento in posizione differente da quella originaria dopo una rotazione di 180°.

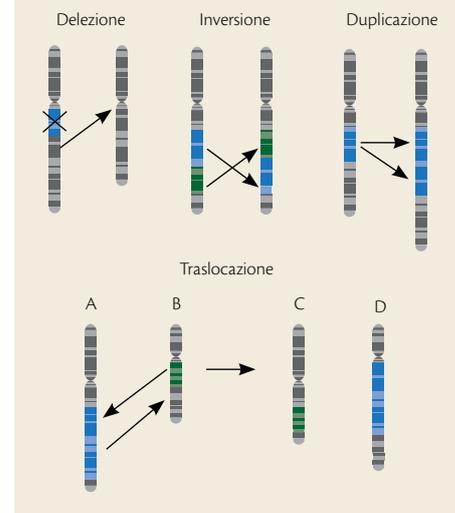


Figura 1 – I soggetti Down sono in genere facilmente riconoscibili (almeno nei Paesi occidentali) per la loro tipica facies; spesso hanno un ritardo mentale lieve, che consente loro un inserimento nel lavoro, grazie alla particolare socievolezza che, in genere, li contraddistingue.

Le malattie genetiche

Con la fecondazione, lo zigote avrà un corredo di 47 cromosomi, con una trisomia 21. I casi di trisomia 21 in donne di età più giovane sono spesso correlati a una trisomia in traslocazione. I soggetti Down sono sterili, per cui non si verifica una trasmissione diretta della trisomia da soggetto Down a figlio Down.

L'**amniocentesi** consente di diagnosticare la sindrome di Down in epoca prenatale, mediante l'esame del cariotipo delle cellule provenienti dal liquido amniotico. Questo esame è particolarmente indicato se la gravida ha più di 35 anni o ha avuto aborti o figli con anomalie cromosomiche.

Dal punto di vista clinico, i bambini Down presentano un ritardo mentale di grado variabile, cranio piccolo (microcefalia), facies mongolica, caratterizzata da una plica palpebrale (epicanto) che rende obliqua la linea degli occhi, come nelle popolazioni mongoliche, naso piatto e corto; si evidenziano inoltre lingua grossa (macroglossia), palato ogivale e bocca semiaperta (frequenti problemi di deglutizione); mani tozze e dita corte, con linee palmari caratteristiche; bassa statura; ipotonia più o meno marcata, lassità legamentosa, minor resistenza alle infezioni; maggior frequenza di malformazioni congenite (soprattutto cardiache) e di tumori (in particolare leucemie); vita media inferiore a quella dei soggetti normali. Spesso i soggetti Down presentano precocemente i segni dell'invecchiamento, sia per alterazioni degenerative a carico del sistema nervoso, sia per le minori difese immunitarie e le concomitanti alterazioni a carico di diversi organi.

Molto spesso il soggetto Down appare docile e collaborante e, nonostante il ritardo mentale, è in grado di integrarsi anche nel mondo del lavoro e familiare. Sono tuttavia frequenti casi di autismo e altre patologie mentali che rendono più complicata la riabilitazione.

Trisomia XXY: sindrome di Klinefelter

La sindrome di Klinefelter (**trisomia degli eterosomi**) è una malattia genetica caratterizzata da statura elevata (oltre 1,75-1,80 m) legata ad abnorme lunghezza degli arti, ginecomastia (sviluppo di tipo "femminile" delle mammelle – **Figura 2**), testicoli iposviluppati e sterilità.

Le manifestazioni cliniche di questa sindrome non sono di solito evidenti fino alla pubertà, quando il processo normale della spermatogenesi viene bloccato dalla presenza di due cromosomi X. Di conseguenza le cellule germinali muoiono, i tubuli seminiferi vanno incontro a degenerazione ialina e si cicatrizzano, mentre i testicoli diventano piccoli. I livelli di testosterone sono inferiori ai valori normali per i maschi adulti, benché questi livelli siano variabili da caso a caso (la media è circa la metà della norma).

Questa situazione causa un grado di virilizzazione variabile. Da una parte vi è il **maschio eunucoide** con pene piccolo e ginecomastia; all'estremo opposto vi è il **mesomorfo virile** con un pene normale. Durante l'adolescenza si può sviluppare una **scoliosi** e i **problemi comportamentali** possono divenire significativi durante l'età scolare. Il QI medio dei soggetti con sindrome di Klinefelter è di circa 87, e forse il 10% presenta ritardo mentale.

Il **cariotipo** nella sindrome di Klinefelter è XXY nell'80% dei casi, mentre è un mosaico (XY/XXY) nel rimanente 20%. Questi ultimi soggetti raramente possono essere fertili. Circa il 60% dei casi riflette un errore cromosomico durante l'ovogenesi, il 40% un errore durante la spermatogenesi. La presenza di almeno un cromosoma Y nel corredo cromosomico di un individuo determina l'appartenenza al sesso maschile, perché nel cromosoma Y sono presenti i geni che determinano la differenziazione in senso maschile dell'embrione, come il gene SRY, che determina lo sviluppo dei testicoli. Nella sindrome di Klinefelter è sempre presente il cromosoma Y e quindi sono tutti maschi, anche se sterili.

Il rischio di avere un figlio con sindrome di Klinefelter cresce con l'età materna. I maschi con più di due cromosomi X (XXXY, XXXXY) sono di solito mentalmente ritardati e hanno più probabilità di essere colpiti da malformazioni congenite maggiori a carico dello scheletro o di altri apparati.

Dal punto di vista intellettuale, non vi sono rilevanti differenze nel QI tra i bambini affetti (spesso non riconosciuti fino alla pubertà) e il resto della popolazione; qualche difficoltà di apprendimento può riguardare l'articolazione della parola, la lettura e la scrittura, per cui spesso viene richiesto un sostegno scolastico. Laddove i sintomi appaiono sfumati, la diagnosi viene confermata solo dall'analisi cromosomica.

Il tritest

Un altro esame utile per diagnosticare la trisomia 21 è il tritest, un esame del sangue che rileva la presenza di tre sostanze prodotte dal feto (alfa-feto-proteina, estriolo non coniugato e beta-gonadotropina corionica), con valori alterati nel II trimestre di gravidanza se il feto è affetto da trisomia 21: l'amniocentesi in questi casi confermerà il sospetto.



Figura 2 – Nella sindrome di Klinefelter è frequente la ginecomastia, ossia uno sviluppo del seno (ghiandola mammaria) di tipo femminile.

Le malattie genetiche

Sindromi XXX e XYY

Le femmine con triplo X non presentano alcun segno clinico particolare. Tuttavia l'intelligenza media è ridotta, e in circa un quarto dei casi è presente un lieve ritardo mentale.

Il rischio per i genitori di avere una figlia XXX aumenta con l'età materna. Le femmine XXX sono fertili e la loro prole ha di solito un corredo cromosomico normale.

Circa 1 maschio su 350 di statura superiore a 183 cm ha un cariotipo XYY. Questi soggetti non presentano alcun segno clinico caratteristico, ma la media del QI è di circa 87. La prevalenza dei maschi XYY nella popolazione carceraria è di molte volte maggiore che nella popolazione generale. Ciò ha portato alla conclusione errata che i maschi XYY debbano essere eccessivamente aggressivi e antisociali, presumibilmente a causa della presenza del cromosoma Y in eccesso. In realtà i soggetti XYY non sono niente di tutto ciò. La loro sproporzione in prigione – di solito per crimini non violenti – riflette la loro minore intelligenza media, quindi è più probabile che siano catturati quando infrangono la legge. Poiché il cariotipo XYY riflette un errore nella spermatogenesi paterna, il rischio di ricorrenza non aumenta con l'età dei genitori. I maschi XYY sono fertili e la prole di solito possiede un corredo cromosomico normale.

Monosomie: la sindrome di Turner

La **sindrome di Turner** è l'unica monosomia che genera embrioni vitali. È causata dalla mancanza di un cromosoma X (**monosomia X**); il cariotipo viene perciò indicato con la formula 45, X. In una parte dei casi sono presenti entrambi i cromosomi X, ma uno presenta alterazioni strutturali.

Clinicamente sono donne di bassa statura (inferiore a 1,5 m), collo corto e "a tenda" (pterigio), mani e piedi gonfi (linfedema periferico), gonadi non ben sviluppate, amenorrea primaria e sterilità, frequentemente associate a malformazioni di organi interni (aorta, reni ecc.). Sono frequenti sordità, cardiopatie e ipertensione. La frequenza della malattia si aggira su 1 caso ogni 10.000 femmine.

L'ecografia durante la gravidanza può rivelare le forme più tipiche, specie se associate a malformazioni; nelle forme lievi l'amniocentesi evidenzia l'anomalia genomica. In alcuni casi la sindrome di Turner è evidente già alla nascita (lunghezza e peso della neonata molto ridotti, presenza delle pliche sul collo, linfedema delle estremità degli arti, ossia mani e piedi gonfi), mentre in altri casi è solo la bassa statura associata all'assenza di mestruazioni (amenorrea primaria) che fa sospettare l'anomalia in età puberale. La terapia con l'**ormone della crescita** è necessaria per consentire di raggiungere un'altezza finale pressoché normale. Se presente, la sordità va trattata precocemente per evitare ritardi nell'apprendimento. Non è invece risolvibile il problema della sterilità, che in età adulta può avere un effetto negativo (sul piano sociale e psicologico) per l'impossibilità di diventare mamma.

Le ragazze affette da sindrome di Turner devono essere sottoposte a un adeguato trattamento ormonale durante l'adolescenza per favorire lo sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie e stimolare il ciclo mestruale. Benché i tentativi ormonali di favorire la crescita non abbiano avuto molto successo, alcuni nuovi tipi di approccio terapeutico sono molto promettenti. Se non vi sono malformazioni e altre patologie associate l'aspettativa di vita è normale.

Un fenotipo, con corredo cromosomico normale, che mima la sindrome di Turner, è la **sindrome di Noonan**. Questa malattia autosomica dominante ha una frequenza di 1 caso ogni 1000 nati vivi e colpisce entrambi i sessi. Microcefalia, stenosi della valvola polmonare e statura normale sono più frequenti che nella sindrome di Turner; sfortunatamente circa la metà dei soggetti affetti presenta ritardo mentale da lieve a moderato. Le femmine con sindrome di Noonan mestruano e sono fertili, mentre i maschi sono di solito sterili. La maggior parte dei casi è rappresentato da nuove mutazioni e il rischio empirico di ricorrenza in assenza di un'anamnesi familiare positiva è del 10%.



Figura 3 – Radiografia della mano sinistra di una bambina di 9 anni affetta da sindrome di Turner: si nota il 4° metacarpo (anulare) piuttosto corto.

Le malattie genetiche

Mutazioni cromosomiche

Alcune rare sindromi congenite, caratterizzate da malformazioni multiple, ritardo psicomotorio e ridotta aspettativa di vita, sono correlate ad **alterazioni strutturali a carico di un cromosoma**. Tra queste vanno citate:

- la **sindrome “du cri du chat”** (“del pianto del gatto”), una rara malattia genetica (1 caso su 50.000 nati) dovuta a una **delezione** di parte del **braccio corto di un cromosoma 5**. Questa sindrome prende il nome dal tipico pianto monotono e acuto di questi bambini (ricorda il miagolio del gatto), caratterizzati da particolari malformazioni del cranio e del volto: microcefalia, micrognazia, ipertelorismo, sella nasale ampia, epicanto, dermatoglifi anomali, ritardo mentale e psicomotorio;
- la **sindrome di Wolf Hirschhorn**, rara (1 caso su 50.000 nati), da **delezione del braccio corto di un cromosoma 4**, caratterizzata da ritardo mentale, microcefalia, ipotonia, labio e palatoschisi (labbro leporino);
- le **sindromi da delezione del cromosoma 22** (**delezione 22q11**, con anomalie facciali, cardiache e del sistema immunitario; **delezione 22q13**, con ritardo mentale e dello sviluppo psicomotorio);
- la **sindrome di Williams** (**delezione di un segmento del cromosoma 7**);
- la **sindrome dell’X fragile**, una grave forma familiare di ritardo mentale (seconda solo alla sindrome di Down come causa genetica di ritardo mentale: 1 caso su 4000 nati) presente soprattutto nei maschi. È causata da un’**alterazione strutturale del cromosoma X**, più esattamente del **gene FMR1**, un gene che controlla la sintesi di alcune proteine importanti per lo sviluppo delle strutture cerebrali.

Sono più colpiti i maschi perché (come per l'emofilia) la presenza, nelle donne, di un cromosoma X normale nelle donne protegge dalla comparsa della sindrome. Oltre al ritardo mentale con difficoltà di apprendimento, tratti di autismo, convulsioni episodiche, altri segni tipici della sindrome dell’X fragile sono: un volto lungo e stretto, orecchie grandi con attaccatura bassa, testicoli grossi (macrorchidismo).

Mutazioni geniche

L'effetto di una **mutazione a carico di un singolo gene** può determinare la mancata sintesi di una proteina o la formazione di una proteina che presenta un’alterazione della sequenza degli amminoacidi (struttura primaria della proteina) e quindi un’alterazione strutturale.

Le conseguenze di queste mutazioni dipendono dalla funzione della proteina mancante o alterata nella struttura. Se questa proteina è un enzima, se manca o è alterato il suo sito attivo, viene a essere bloccata la reazione che catalizza: non si formano i prodotti della reazione, si blocca un processo metabolico e si accumulano i reagenti che possono, direttamente o mediante altre vie metaboliche, causare danni alle cellule colpite: si ha un’**enzimopatia**. Esempi di enzimopatie sono le **rare malattie da accumulo lisosomiale**, dove la mancanza di un enzima nei lisosomi porta a un accumulo al loro interno della sostanza che non può essere “digerita” (in base alla sostanza si distinguono sfingolipidosi, gangliosidosi, mucopolisaccaridosi). Altre rare enzimopatie sono le **glicogenosi**, malattie caratterizzate dall’assenza di uno dei vari enzimi del metabolismo del glicogeno (si distinguono otto diverse forme, a seconda dell’enzima mancante o inattivo).

Un discorso a parte merita l'emoglobina, una complessa proteina costituita da quattro diverse catene polipeptidiche (ha perciò una sua struttura quaternaria), dette globine, contenenti un gruppo eme (una protoporfirina a cui è legato uno ione ferroso Fe^{++}), al quale si lega l'ossigeno che può essere così trasportato dai globuli rossi nel sangue. Alterazioni a carico dei geni che controllano la sintesi delle globine comportano diminuita o assente produzione di una o più di queste catene globiniche, e alterazioni strutturali nella molecola dell'emoglobina chiamate **emoglobinopatie** (Figura 4).

Le malattie legate a mutazione di un gene si trasmettono come **caratteri mendeliani** (seguono le leggi della genetica mendeliana) e la loro gravità dipenderà dal tipo di ereditarietà della stessa (malattia autosomica dominante, autosomica recessiva, oppure legata ai cromosomi sessuali), dalla presenza del gene “malato” in singola copia (eterozigote) o in duplice copia (omozigote) e dall’espressività del gene.

Alcune definizioni

Ipertelorismo: aumento della distanza tra gli occhi, che appaiono abnormemente lontani tra loro.

Epicanto: tipica piega cutanea che si trova sopra la palpebra, medialmente, vicino alla radice del naso, tipica delle popolazioni mongole.

Dermatoglifi: caratteristici disegni sulla cute dei polpastrelli delle dita (impronte digitali) e sul palmo delle mani, generati dalla sporgenza naturale delle creste cutanee.

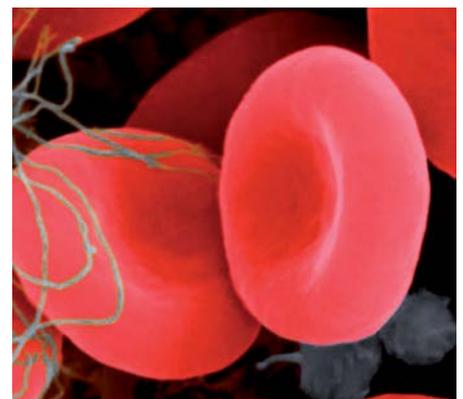


Figura 4 – Un’immagine tridimensionale dell’emoglobina, la proteina che trasporta l’ossigeno nel sangue e soggetta a mutazioni geniche chiamate emoglobinopatie.

Le malattie genetiche

Malattie autosomiche dominanti

Tra le malattie trasmesse come caratteri autosomici dominanti ricordiamo: l'ipercolesterolemia familiare, l'acondroplasia e il morbo di (o Corea di) Huntington.

Il **morbo di Huntington** è una grave **malattia degenerativa del sistema nervoso centrale**, che si manifesta non alla nascita (come avviene invece per la maggior parte delle malattie su base genetica), ma a partire dai 40-50 anni circa. È caratterizzata dalla comparsa di **gravi e progressivi disturbi motori** (per degenerazione dei nuclei della base, componenti del sistema extrapiramidale), consistenti in movimenti involontari sempre più estesi agli arti e al tronco, che assomigliano a una specie di danza (da cui deriva il nome di Corea, cioè "danza" in greco). Con il progredire della malattia si sviluppa un'atrofia cerebrale che genera uno stato di demenza e in circa 15-25 anni la malattia si conclude con la morte per complicazioni varie. Il gene mutato, responsabile della malattia, è situato sul braccio corto del cromosoma 4 e codifica per una proteina (detta Huntingtina o Htt) importante per la sopravvivenza dei neuroni, perché coinvolta nel meccanismo di trasporto vescicolare di vari fattori (che proteggono i neuroni dall'apoptosi, ossia dall'autodistruzione) lungo l'assone dei neuroni. Nell'Huntington questa proteina è mutata e non si realizza il flusso di fattori "protettivi" dalla corteccia verso i **nuclei della base**, che iniziano il loro processo degenerativo. Come malattia autosomica dominante esiste una probabilità elevata di trasmissione ereditaria della malattia ai figli.

Malattie autosomiche recessive

Numerose malattie genetiche vengono trasmesse come caratteri autosomici recessivi. Sono malattie causate dall'alterazione di singoli geni, nelle quali il gene alterato non è in grado di produrre la proteina normale o ne produce una variante meno o per nulla attiva. Gran parte delle enzimopatie si trasmettono come caratteri autosomici recessivi e la malattia si manifesta solo nei soggetti omozigoti, che presentano il gene alterato in entrambi gli alleli; frequenti sono poi, tra le **emoglobinopatie**, le **talassemie** e l'**anemia falciforme** (Figura 5).

Malattie come la fenilchetonuria o la fibrosi cistica del pancreas (muco-viscidosi) hanno questo tipo di trasmissione ereditaria.

Malattie trasmesse come caratteri legati al sesso (X-linked)

Tra le malattie trasmesse come caratteri "legati al sesso", ossia legate a geni presenti sul cromosoma sessuale X, vanno ricordate l'**emofilia A**, il **daltonismo** e la **distrofia muscolare Duchenne**. In queste malattie il gene mutato, responsabile della malattia, è recessivo ma è situato sul cromosoma X: nella donna, in presenza di un altro cromosoma X con il gene "sano", la malattia non si manifesta (il gene mutato è infatti recessivo e prevale quello "sano"), ma permane uno stato di portatrice del gene, che può essere trasmesso a un figlio maschio. Il maschio che presenta il suo unico cromosoma X con il gene malato non ha sul cromosoma Y il gene corrispondente e, pertanto, per quanto recessivo, il gene mutato determina la comparsa della malattia: la trasmissione sarà dunque da madre portatrice a figlio maschio malato.

Esistono rare malattie (come il rachitismo ipofosfatemico) che vengono trasmesse come caratteri dominanti legati al cromosoma X. In queste malattie sono colpiti entrambi i sessi, con una prevalenza nelle femmine. Spesso le femmine hanno forme più lievi della malattia (la presenza di un gene "sano", sull'altro cromosoma X, per quanto recessivo, mitiga l'azione del gene "malato"). Da una madre malata si ha una probabilità del 50% di avere un figlio malato, indipendentemente dal sesso del nascituro. Se è il padre affetto dalla malattia, la trasmetterà a tutte le figlie femmine, mentre i figli maschi di padre malato sono sempre sani (non ereditano il cromosoma X con il gene "malato").

Malattie genetiche multifattoriali

Numerose malattie trovano la loro origine nell'interazione tra numerosi geni (spesso situati su cromosomi diversi) e vari fattori ambientali: si parla di malattie a eredità poligenica o multifattoriale. La trasmissione di queste malattie non avviene secondo le leggi di Mendel, perché i fattori genetici rappresentano qui solo una sorta di "predisposizione genetica" ad ammalarsi, in presenza di fattori ambientali che possono scatenarle.

Tra le malattie genetiche multifattoriali ricordiamo: il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa essenziale, la gotta, malformazioni congenite (come il labbro leporino, la lussazione congenita dell'anca, il piede torto, difetti del tubo neurale ecc.).

Acondroplasia

L'acondroplasia è una forma di nanismo trasmessa come carattere autosomico dominante, caratterizzata da un ridotto accrescimento degli arti inferiori e superiori, che contrasta con il normale sviluppo della testa e del tronco (nanismo disarmonico). Il gene alterato (FGFR3) è situato sul cromosoma 4.

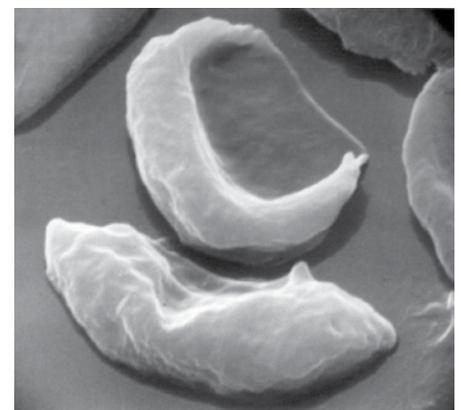


Figura 5 – Un'immagine al microscopio che ritrae due globuli rossi con la tipica forma "a falce" caratteristica dell'anemia falciforme.

Le malattie genetiche

Eredità mitocondriale

Le cellule contengono centinaia di mitocondri sparsi nel citoplasma. La particolarità di questi organuli citoplasmatici è di possedere un proprio genoma, rappresentato da un cromosoma circolare. Mutazioni dei geni di questo cromosoma sono alla base di rare malattie genetiche mitocondriali, che coinvolgono, in genere, il sistema neuro-muscolare.

Queste malattie vengono trasmesse solo dalle femmine: infatti, i mitocondri presenti nello zigote (cellula uovo fecondata) provengono dal citoplasma della cellula uovo, ossia dalla madre, mentre lo spermatozoo partecipa allo zigote fornendo solo il suo nucleo.

Così se le mutazioni che generano queste patologie sono presenti nella madre possono passare ai figli (sia maschi che femmine), mentre se è il padre portatore della patologia genetica mitocondriale, non la trasmetterà ai figli, perché i figli ricevono i mitocondri solo dalla madre.